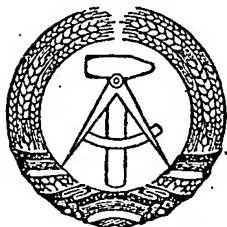


REFERENCE NO.

28

Deutsche
Demokratische
Republik



Amt
für Erfindungs-
und Patentwesen

PATENTSCHRIFT

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

89 846

Zusatzpatent zum Patent: —

Anmeldetag: 20.10.70
(WP C 07 d / 150 769)

Priorität: —

Int. Cl.: C 07 d, 49/32

Kl.: 12 p, 9

Ausgabetag: 12.05.72

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

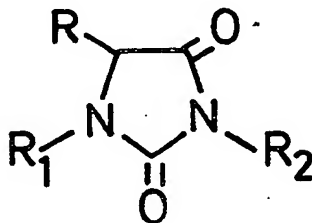
Erfinder: Arnold, Dipl.-Chem. Kurt;
Möbius, Dipl.-Chem. Gerhard

zugleich

Inhaber:

Verfahren zur Herstellung substituierter Hydantoine

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter Hydantoine der allgemeinen Formel



in welcher R einen Phenylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann, R₁ Wasserstoff, einen Alkyl-, Alkylen-, Aryl- oder Aralkylrest und R₂ Wasserstoff oder - sofern R₁ nicht Wasserstoff ist - einen Alkylrest bedeuten.

Es wurde bereits vorgeschlagen, derartige Verbindungen durch

Umsetzung von Alkylaminen mit Benzaldehyd und Natriumcyanid bzw. mit Benzaldehydcyanhydrin, anschließende Reaktion mit Kaliumcyanat und nachfolgende Cyclisierung darzustellen. Dieses Verfahren erfordert einen relativ hohen präparativen Aufwand und ist zeitaufwendig.

Bei der bekannten Reaktion von Phenylglyoxal mit Harnstoff bzw. substituierten Harnstoffen im alkalischen Medium entstehen in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen im erheblichen Maße Nebenprodukte, wie N-3-substituierte 5-Phenylhydantoine bzw. α -Phenylhydantoinsäuren.

Es ist weiterhin bekannt, Phenylchloroessigsäureester, Phenylchloracetamid, Phenylchloracet-methylamid, Phenylchloroessigsäure oder Mandelsäure mit Harnstoffen umzusetzen. Hierbei finden eine ganze Anzahl von Nebenreaktionen statt, die zu niedrigen Ausbeuten an gewünschtem Endprodukt führen.

Zweck und Aufgabe der Erfindung ist es, ein neues allgemein anwendbares Verfahren zu schaffen, welches es ermöglicht, 5-Phenylhydantoine oder N-1- oder N-1- und N-3-substituierte 5-Phenylhydantoine, bei denen der Phenylrest gegebenenfalls substituiert sein kann, in einem Arbeitsgang in hoher Ausbeute und großer Reinheit darzustellen, darunter auch solche, die in der Literatur noch nicht beschrieben sind.

Es wurde gefunden, daß dieser Aufgabenstellung ein Verfahren entspricht, bei welchem Phenylglyoxal bzw. substituierte Phenylglyoxale mit Harnstoff bzw. mono- oder 1.3-disubstituierten Harnstoffen umgesetzt werden und die Umsetzung im sauren Medium in Wasser oder einem niederen Alkohol oder einem Gemisch aus Wasser und einem niederen Alkohol als Lösungsmittel durchgeführt wird. Hierbei erhaltene 5-monosubstituierte und 1.5-disubstituierte Hydantoine werden zweckmäßigerweise durch

Behandeln des Reaktionsproduktes mit verdünnter Alkalilauge, Filtration der alkalischen Lösung und anschließendes Ausfällen des Hydantoins aus dem Filtrat durch Ansäuern gewonnen. Für besonders hohe Reinheitsanforderungen können die ausgefallten Hydantoine in bekannter Weise umkristallisiert werden.

Es war überraschend und nicht vorauszusehen, daß unter den gewählten sauren Reaktionsbedingungen Hydantoine in hoher Ausbeute entstehen und nicht die entsprechenden Acetylen-diharnstoffe, wie es von anderen α -Dicarbonylverbindungen, wie beispielsweise Glyoxal, Diacetyl, Pentandion-(2.3) usw., bekannt ist.

Zur Durchführung des Verfahrens der Erfindung werden bevorzugt Phenylglyoxal, p-Chlorphenylglyoxal und p-Bromphenylglyoxal verwendet.

Als Harnstoffkomponente kommen insbesondere Harnstoff, monosubstituierte Alkyl-, Alkyl-, Aralkyl- oder Arylharnstoffe sowie 1.3-disubstituierte Alkylharnstoffe in Betracht.

Das Molverhältnis Arylglyoxal zu Harnstoffkomponente beträgt im allgemeinen 1 Mol Arylglyoxal zu 1 bis 2 Mol Harnstoff bzw. mono- oder 1.3-disubstituiertem Harnstoff.

Es ist zu empfehlen, in Abhängigkeit von der Löslichkeit der verwendeten Arylglyoxale und Harnstoffe Wasser, Wasser/Äthanol bzw. Äthanol als Lösungsmittel und als Säurekomponente Salzsäure zu verwenden.

Zweckmäßigerweise wird das erfindungsgemäße Verfahren bei Siedetemperatur durchgeführt. Bei Anwendung niedrigerer Temperaturen sind die Reaktionszeiten entsprechend länger.

In nachstehender Tabelle werden nach dem Verfahren der Erfindung hergestellte Hydantoine angeführt. Damit soll die allgemeine Anwendbarkeit des neuen Verfahrens unter Beweis gestellt werden. Das Verfahren selbst soll jedoch hierdurch nicht eingeschränkt werden.

Tabelle

R	R ₁	R ₂	Schmp. °C			
Phenyl	H	H	180	-	181	°
Phenyl	Methyl	H	176	-	178	°
Phenyl	Äthyl	H	109	-	110,5	°
Phenyl	n-Propyl	H	108	-	109	°
Phenyl	n-Butyl	H	139,5	-	141	°
Phenyl	Allyl	H	93	-	94	°
Phenyl	Methyl	Methyl	105	-	106	°
Phenyl	Phenyl	H	206	-	207	°
x Phenyl	p-Tolyl	H	191,5	-	193	°
x Phenyl	p-Chlorphenyl	H	195	-	197	°
x Phenyl	p-Bromphenyl	H	220	-	222	°
x Phenyl	p-Methoxyphenyl	H	159	-	160	°
Phenyl	Benzyl	H	218	-	220	°
p-Chlorphenyl	H	H	191	-	193	°
x p-Chlorphenyl	Methyl	H	203	-	204	°
x p-Chlorphenyl	Äthyl	H	171	-	172	°
x p-Chlorphenyl	n-Propyl	H	134,5	-	136	°
x p-Chlorphenyl	n-Butyl	H	116,5	-	119	°
x p-Chlorphenyl	Phenyl	H	196	-	198	°
x p-Chlorphenyl	p-Tolyl	H	201	-	202,5	°
x p-Chlorphenyl	p-Chlorphenyl	H	208	-	210	°
x p-Chlorphenyl	p-Bromphenyl	H	220	-	222	°
x p-Chlorphenyl	Benzyl	H	245	-	249	°
x p-Bromphenyl	H	H	222	-	224	°
x p-Bromphenyl	Methyl	H	196	-	197,5	°
x p-Bromphenyl	Äthyl	H	174	-	176	°
x p-Bromphenyl	n-Propyl	H	152	-	153	°
x p-Bromphenyl	Phenyl	H	204	-	206	°
x p-Bromphenyl	p-Tolyl	H	194	-	196	°
x p-Bromphenyl	p-Chlorphenyl	H	224	-	226	°
x p-Bromphenyl	p-Bromphenyl	H	240	-	242	°
x p-Bromphenyl	Benzyl	H	235	-	238	°
x p-Tolyl	Phenyl	H	209	-	211	°

Die mit "x" gekennzeichneten Verbindungen sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben.

Sämtliche 5-Aryl- und N-1-substituierten 5-Arylhydantoine können in bekannter Weise in alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat in N-3-Stellung methyliert werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Hydantoine können für die Erzeugung pharmazeutischer Präparate verwendet werden.

Zur weiteren Erläuterung des Verfahrens nach der Erfindung sollen folgende Beispiele dienen:

Beispiel 1:

4,6 g Phenylglyoxalhydrat werden in 100 ml Wasser und 2 ml Salzsäure unter Erwärmen gelöst, und nach Zugabe von 3,4 g n-Propylharnstoff wird das Reaktionsgemisch 1 Std. zum Sieden erhitzt.

Die Reaktionslösung wird gekühlt, das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit 100 ml ca. 3 %iger Natronlauge behandelt, die alkalische Lösung filtriert und durch Ansäuern des Filtrates mit Salzsäure das 1-n-Propyl-5-phenylhydantoin ausgefällt.

Ausbeute: 5 g Schmp.: 108 - 109 °C (Wasser/Äthanol)

Beispiel 2:

Eine Lösung von 7,6 g Phenylglyoxalhydrat in 150 ml Wasser und 3 ml Salzsäure wird nach Zugabe von 4,7 g 1.3-Dimethylharnstoff 1 Std. zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen das auskristallisierte 1.3-Dimethyl-5-phenylhydantoin abgesaugt.

Ausbeute: 6,7 g Schmp.: 104 - 106 °C (Wasser)

Beispiel 3:

6 g p-Tolylharnstoff werden unter Erwärmen in 150 ml Wasser, 25 ml Äthanol und 2 ml Salzsäure gelöst. Nach Zugabe von 4,6 g Phenylglyoxalhydrat wird die Reaktionslösung 1 Std. zum Sieden erhitzt.

Das erstarrte Reaktionsprodukt wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur abgesaugt, mit ca. 3 %iger wäBrig-alkoholischer Natronlauge behandelt, die alkalische Lösung filtriert und durch Ansäuern mit Salzsäure das 1-p-Tolyl-5-phenylhydantoin aus dem Filtrat ausgefällt.
Ausbeute: 7,0 g Schmp.: 191,5 - 193 °C (Äthanol/Wasser)

Beispiel 4:

4,6 g Phenylglyoxalhydrat und 4,1 g Phenylharnstoff werden in 50 ml Äthanol nach Zugabe von 1 ml Salzsäure 2 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 150 ml Wasser versetzt, das Reaktionsprodukt abgesaugt und entsprechend Beispiel 1 oder 3 gereinigt.
Ausbeute: 6,0 g 1.5-Diphenylhydantoin.
Schmp.: 206 - 207 °C (Wasser/Äthanol)

Beispiel 5:

4,7 g p-Chlorphenylglyoxalhydrat werden in 50 ml siedendem i-Propanol gelöst, und nach Zugabe von 1 ml Salzsäure und 3 g Harnstoff wird das Reaktionsgemisch 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Zur Reaktionslösung werden 150 ml Wasser gegeben und das ausgefällte Reaktionsprodukt entsprechend Beispiel 1 oder 3 gereinigt.
Ausbeute: 3,5 g 5-p-Chlorphenylhydantoin.
Schmp.: 191 - 193 °C (Äthanol/Wasser)

Beispiel 6:

4,6 g p-Bromphenylglyoxalhydrat werden in 300 ml Wasser und 150 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 3 ml Salzsäure und 3,4 g p-Chlorphenylharnstoff wird die Reaktionslösung 1 bis 2 Std. zum Sieden erhitzt.
Das nach dem Abkühlen erhaltene Reaktionsprodukt wird entsprechend Beispiel 1 oder 3 gereinigt.

Ausbeute: 4,5 g 1-p-Chlorphenyl-5-p-bromphenylhydantoin.
Schmp.: 224 - 226 °C (Äthanol/Wasser)

Beispiel 7:

6 g Phenylglyoxalhydrat, 6 g Benzylharnstoff und 3 ml Salzsäure werden in 300 ml Wasser 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird entsprechend Beispiel 1 oder 3 gereinigt.

Ausbeute: 9,5 g 1-Benzyl-5-phenylhydantoin.
Schmp.: 218 - 220 °C (Äthanol)

Beispiel 8:

7,6 g Phenylglyoxalhydrat werden unter Erwärmen in 125 ml Wasser gelöst, und nach Zugabe von 5 g Allylharnstoff und 1 ml Salzsäure wird die Reaktionslösung 1 Std. zum Sieden erhitzt.

Das erhaltene Reaktionsprodukt wird entsprechend Beispiel 1 oder 3 gereinigt.

Ausbeute: 6,5 g 1-Allyl-5-phenylhydantoin.
Schmp.: 93 - 94 °C (Wasser/Äthanol)

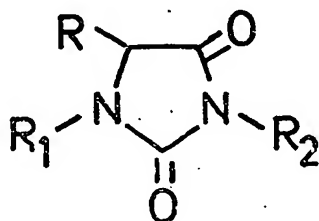
Beispiel 9:

5 g p-Tolylglyoxalhydrat und 4,1 g Phenylharnstoff werden in 50 ml Methanol und 50 ml Wasser unter Zusatz von 1 ml Schwefelsäure 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und entsprechend Beispiel 1 oder 3 gereinigt.

Ausbeute: 5,2 g 1-Phenyl-5-p-tolylhydantoin.
Schmp.: 209 - 211 °C (Wasser/Äthanol)

P a t e n t a n s p r u c h

Verfahren zur Herstellung von substituierten Hydantoinen der allgemeinen Formel



in welcher R einen Phenylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann, R_1 Wasserstoff, einen Alkyl-, Alkylen-, Aryl- oder Aralkylrest und R_2 Wasserstoff oder - sofern R_1 nicht Wasserstoff ist - einen Alkylrest bedeuten, durch Umsetzung von Phenylglyoxal bzw. substituierten Phenylglyoxalen mit Harnstoff bzw. mono- oder 1.3-disubstituierten Harnstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung im sauren Medium in Wasser oder einem niederen Alkohol oder einem Gemisch aus Wasser und einem niederen Alkohol als Lösungsmittel durchgeführt wird, wobei erhaltene 5-monosubstituierte und 1.5-disubstituierte Hydantoine in bekannter Weise durch Lösen in verdünnten Alkalilaugen, Filtration der alkalischen Lösungen und Ausfällen aus dem Filtrat durch Ansäuern gereinigt werden.